

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA**

**Dissertação de Mestrado Profissional**

**OBESIDADE COMO FATOR PREDITOR PARA DOENÇA RENAL  
CRÔNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

**KLINGER RICARDO DANTAS PINTO**

Porto Alegre / RS

2019

---

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA**

**OBESIDADE COMO FATOR PREDITOR PARA DOENÇA RENAL  
CRÔNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Autor: Klinger Ricardo Dantas Pinto

Orientadora: Profa. Vânia Naomi Hirakata

*Dissertação submetida como requisito parcial  
para a obtenção do grau de Mestre ao  
Programa de Pós-Graduação Mestrado  
Profissional em Pesquisa Clínica, do Hospital  
de Clínicas de Porto Alegre.*

Porto Alegre / RS

2019

#### CIP - Catalogação na Publicação

Pinto, Klinger Ricardo Dantas  
Obesidade como fator preditor para doença renal  
crônica: Revisão sistemática e metanálise / Klinger  
Ricardo Dantas Pinto. -- 2019.  
76 f.  
Orientador: Vânia Naomi Hirakata.

Dissertação (Mestrado Profissional) -- Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de  
Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Pesquisa  
Clínica, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Obesidade. 2. Insuficiência Renal Crônica. 3.  
Albuminúria. I. Hirakata, Vânia Naomi, orient. II.  
Título.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha querida esposa Izabella e aos meus filhos Manuella e Matheus pelos momentos de compreensão, carinho e companheirismo que tanto iluminaram o meu caminho na busca pelo conhecimento.

Agradeço à minha colega Carolina Monteguti Feckinghaus pela contribuição na revisão e leitura dos artigos, dedicando as suas preciosas horas para a concretização do nosso objetivo.

Agradeço à minha orientadora, Professora Vânia, pela dedicação, comprometimento e paciência na construção desse trabalho.

## LISTA DE ABREVIATURAS EM PORTUGUÊS

ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHC	Complexo Hospital de Clínicas
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DCV	Doença Cardiovascular
DECS	Descritores em Ciências da Saúde
DM	Diabetes Mellitus
DRC	Doença Renal Crônica
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
FG	Filtração Glomerular
GESF	Glomeruloesclerose Segmentar e Focal
GPPG	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
IRC	Insuficiência Renal Crônica
LILACS	Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
RR	Risco Relativo
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SUS	Sistema Único de Saúde
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TRS	Terapia Renal Substitutiva
UFPR	Universidade Federal do Paraná

## LISTA DE ABREVIATURAS EM INGLÊS

AMSTAR	Assessing The Methodological Quality of Systematic Reviews
BMI	Body Mass Index
CG	Cockcroft-Gault (Equação)
CI	Confidence Interval
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
ESRD	End-Stage Renal Disease
HDL	High Density Lipoprotein
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MESH	Medical Subject Headings
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NIH	National Institutes of Health
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
RR	Relative Risk
SCIELO	Scientific Electronic Library Online
WHO	World Health Organization

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação conforme índice de massa corporal .....	14
Tabela 2 - Estágios de insuficiência renal crônica conforme ritmo de filtração glomerular (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) - Fonte: Romão Junior, 2004.....	25

### Artigo

Tabela. 1 - Classificação conforme o índice de massa corporal. .	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela. 2 - Equações de estimativa da filtração glomerular renal.	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela. 3 - Estágios de insuficiência renal crônica conforme filtração glomerular renal. ....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela. 4 - Termos descritores distribuídos conforme idioma e bases de dados.	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela. 5 - Índice de concordância entre revisores conforme estatística Kappa de Cohen – Adaptado de Landis e Koch, 1977.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela. 6 - Bases de dados pesquisadas e número de artigos retornados.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela. 7 - Características dos estudos selecionados para a metanálise. ....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela. 8 - Meta-regressões das possíveis variáveis influentes na relação entre obesidade e DRC. ....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Tabela. 9 - Meta-regressão da influência das fórmulas de filtração glomerular utilizadas sobre a heterogeneidade.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>

### Produto – Guia de Recomendações

Tabela - 1 - Identificação do Guia de Recomendações.....	71
Tabela - 2 - Avaliação clínica do Guia de Recomendações .....	71
Tabela - 3 - Avaliação complementar do Guia de Recomendações.....	72
Tabela - 4 - Recomendações para os portadores de obesidade com relação à DRC. ....	75

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - (a) Glomeruloesclerose focal e segmentar proeminente; (b) Glomeruloesclerose segmentar e focal com severa fibrose tubulointersticial (reproduzido de GBD, 2017) .....	16
Figura 2 - Mecanismos da lesão renal pelo componente hormonal (adaptado de Zoccali, 2009).....	18

### Artigo

Figura. 1 - Fluxo de seleção dos estudos através da revisão sistemática.....	<b>Erro!</b>
<b>Indicador não definido.</b>	
Figura. 2 - Gráfico Forest Plot para o número de casos de DRC em obesos .....	<b>Erro!</b>
<b>Indicador não definido.</b>	
Figura. 3 - Gráfico Forest Plot para análise de sensibilidade por subgrupo de delineamento do estudo. ....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura. 4 - Gráfico Forest Plot para análise de sensibilidade por subgrupos por faixas de idade média.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura. 5 - Gráfico Funnel Plot dos 21 estudos incluídos na metanálise. ....	<b>Erro!</b>
<b>Indicador não definido.</b>	

### Produto – Guia de Recomendações

Figura - 1 - Fluxograma de etapas do Guia de Recomendações .....	73
Figura - 2 - Avaliação da elegibilidade do Guia de Recomendações .....	74
Figura - 3 - Avaliação complementar do Guia de Recomendações .....	75



## RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é uma das principais patologias crônicas que acomete a população mundial, principalmente se considerarmos a sua elevada prevalência e crescente morbidade. De modo semelhante, a obesidade desperta interesse da comunidade científica por ser responsável, direta ou indiretamente, por significativa parcela da mortalidade de causa cardiovascular, bem como apresenta um número de agravos compatível com os registrados em pandemias. A obesidade atuando como agente desencadeador principal da lesão renal ainda é um conceito contemporâneo e com escassas publicações na literatura, sendo este o fator motivador da elaboração desse estudo. O presente trabalho consiste em uma revisão sistemática da literatura com metanálise dos resultados, realizada através da busca em 10 bases de dados por artigos com delineamento de coorte prospectiva ou retrospectiva, não havendo restrições ao idioma de publicação, incluindo adultos portadores de obesidade e sem disfunção renal prévia, que evoluíssem para a DRC (diagnosticada por filtração glomerular estimada abaixo de 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>) ao longo do período de seguimento. Utilizado o programa R, comando meta, para a análise dos dados. Após a busca nas bases e a retirada das duplicatas, o resultado evidenciou 5431 estudos submetidos às fases seguintes da revisão sistemática, restando 21 artigos para análise final dos dados. A metanálise totalizou 3.504.303 pacientes, sendo 521.216 no grupo exposto à obesidade, apresentando tempo médio de seguimento de 9,86 anos entre exposição e desfecho. O risco relativo encontrado no modelo de efeitos aleatórios foi de 1,81 (intervalo de confiança 1,52-2,16) para desenvolver DRC nos obesos em comparação aos não portadores de obesidade. O resultado dessa metanálise confirmou o risco elevado (1,81) de um portador de obesidade evoluir para DRC e motivou a elaboração do Guia de recomendações para as linhas de cuidado da obesidade e doença renal crônica dos hospitais da rede EBSEH, utilizando as evidências encontradas na revisão sistemática para a estruturação do fluxograma.

**Palavras-chave:** Obesidade. Insuficiência Renal Crônica. Albuminúria.

## ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is one of the main chronic diseases affecting the people around the world, mainly because its high prevalence and increasing morbidity. Similarly, obesity brings interest of the scientific community, directly or indirectly, due to make part in the major causes of cardiovascular disease mortality, and its number is compatible with pandemic diseases. Obesity acting as a trigger for renal injury is still a contemporary concept and there are few publications in the literature with this relationship. This fact is the reason of the present survey. This study is a systematic review and meta-analysis, through the search of 10 databases for articles with prospective or retrospective cohort methodology, with no restriction on publication language, including obese adults without previous renal impairment, that progressed to CKD (diagnosed by estimated glomerular filtration rate below 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>) over the follow-up period. We used the program R, meta command, for data analysis. After the first survey and the duplicate withdrawal, the results showed 5431 studies submitted to the following phases of the systematic review, remaining 21 articles for the data analysis. The meta-analysis included 3,504,303 patients; 521,216 in the group exposed to obesity, with an average follow-up time of 9.86 years between exposure and outcome. The relative risk in the random effects model was 1.81 (confidence interval 1.52-2.16) to develop CKD in the obese group. The result of this meta-analysis confirmed the high risk (1.81) of an obese patient to progress to CKD and motivated the Guideline for obesity and chronic kidney disease in the hospital care lines inside the EBSERH network, embasing with the evidence found in the systematic review for flowchart conclusion.

Keywords: Obesity. Chronic Kidney Failure. Albuminuria

## Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
1.1. Conceito e epidemiologia da doença renal crônica .....	13
1.2. A obesidade: epidemiologia, diagnóstico e classificação .....	13
1.3. A etiologia da obesidade e suas comorbidades .....	14
1.4. Obesidade e sua interrelação com doença renal crônica.....	15
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>15</b>
2.1. Fatores de risco para o desenvolvimento e a evolução da DRC.....	15
2.2. Definição do IMC como índice diagnóstico da obesidade .....	16
2.3. A influência da obesidade nos diferentes estágios da doença renal crônica .....	16
2.4. Fisiopatologia da lesão renal motivada pela obesidade .....	17
2.5. Perspectivas de ação e prevenção da lesão renal relacionada à obesidade .....	19
2.6. Revisões sistemáticas com temas afins na literatura .....	19
<b>3. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>19</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>21</b>
4.1 Objetivo Geral .....	21
4.2 Objetivos Específicos .....	21
<b>5. MÉTODO.....</b>	<b>22</b>
5.1 Revisão Sistemática .....	22
5.2 Metanálise .....	22
5.3 Estudos Observacionais.....	23
5.4 Critérios de Elegibilidade.....	23
5.5 Cadastro no PROSPERO.....	25
5.6 Registro na Plataforma Brasil e submissão ao Comitê de Ética da instituição....	25
5.7 Parametrização da busca adotada para o estudo .....	26
5.8 Gerenciador de referências .....	26
5.9 Revisão pareada dos artigos – triagem e avaliação de qualidade das evidências .....	27
5.10 Estratégias e recursos para a elaboração do Guia como produto.....	27
<b>6. PRODUTOS DA DISSERTAÇÃO .....</b>	<b>27</b>
6.1 Artigo de pesquisa com revisão sistemática e metanálise acerca da obesidade como fator preditor para a doença renal crônica .....	28
6.2 Guia de recomendações para as linhas de cuidados da obesidade e doença renal crônica.....	28
<b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>30</b>
<b>8. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>31</b>

<b>APÊNDICES .....</b>	<b>36</b>
<b>ARTIGO .....</b>	<b>36</b>
<b>GUIA DE RECOMENDAÇÕES PARA AS LINHAS DE CUIDADOS DA OBESIDADE E DOENÇA RENAL CRÔNICA .....</b>	<b>70</b>
1. Apresentação .....	70
2. Objetivos .....	70
3. Estruturação dos dados.....	70
4. Fluxograma de processos .....	73
5. Referências .....	75

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Conceito e epidemiologia da doença renal crônica

A doença renal crônica (DRC) consiste em lesão renal com perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina) (ROMÃO JÚNIOR, 2004).

É uma das principais patologias crônicas que acomete a população mundial, merecendo atenção nos âmbitos preventivo e assistencial dos diversos níveis dos serviços de saúde, tanto considerando a sua elevada prevalência quanto a sua crescente morbidade. Nos Estados Unidos, segundo a *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), os casos novos de DRC duplicaram entre os maiores de 65 anos entre os anos de 2000 e 2008. A prevalência de doença renal crônica em pessoas com mais de 60 anos passou de 18,8% em 2003 para 24,5% em 2006, em dados daquele órgão.

A Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), em seu censo de diálise do ano de 2018, cita a existência de 49.216 pacientes em 288 unidades de diálise do Brasil que responderam ao questionário, sendo o Sistema Único de Saúde (SUS) a fonte pagadora responsável por 84% desses tratamentos de alta complexidade, o que dimensiona o impacto financeiro desse custeio para a sociedade (SBN, 2018).

### 1.2. A obesidade: epidemiologia, diagnóstico e classificação

A obesidade é, frequentemente, definida como uma condição de acúmulo anormal e excessivo de gordura no tecido adiposo em uma extensão que pode prejudicar o estado geral de saúde (GARROW, 1988).

Uma pesquisa realizada em 195 países ao longo de 25 anos, demonstrou que ter um índice de massa corporal compatível com obesidade foi responsável por 4,0 milhões de mortes no período do estudo, sendo dois terços desse total relacionados a alguma doença cardiovascular associada ou decorrente dessa condição de acúmulo da gordura corporal (GBD, 2017).

Dentre as alternativas para diagnosticar a condição de obesidade, a mais tradicional medida da adiposidade corporal é o cálculo do peso isolado ou do peso ajustado para a altura (índice de massa corporal – IMC) (ABESO, 2016):

Índice de massa corporal = Peso (em Kg) / Altura (em metros) ao quadrado

Tabela 1 - Classificação conforme índice de massa corporal

<b>ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>CLASSIFICAÇÃO</b>
Abaixo de 18,5	<b>Baixo peso</b>
18,5 a 24,9	<b>Normal</b>
25 a 29,9	<b>Sobrepeso</b>
30 a 34,9	<b>Obesidade grau I</b>
35 a 39,9	<b>Obesidade grau II</b>
Igual ou acima de 40	<b>Obesidade grau III (obesidade mórbida)</b>

Fonte: World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO, 1999

A tabela apresentada acima é uma classificação adaptada pela Organização Mundial de Saúde, considerando-se pessoas adultas e descendentes de europeus, sendo este o mesmo padrão adotado no Brasil.

Para os países asiáticos, os pontos de corte adotados são: abaixo de 18,5 kg/m<sup>2</sup> para baixo peso; 18,5-22,9 para peso normal; 23-27,5 para maior risco (o correspondente a sobrepeso); e >27,5 para alto risco equivalente ao parâmetro ocidental para obesidade (ISEKI et al, 2004), (MATSUZAWA e TOKUNAGA, 1990; WHO, 1999).

Vale citar ainda que essa adaptação nos países da Ásia ainda pode sofrer interferência das associações médicas nacionais com níveis de obesidade iniciando-se em IMC acima de 25 para fins de cuidados de saúde e em pesquisas desenvolvidas naquela região geográfica (BEI-FAN, 2002).

### 1.3. A etiologia da obesidade e suas comorbidades

Os elementos causais envolvidos na origem da obesidade vão daqueles de caráter genético e ambiental, incluindo estilo e hábitos de vida, e finalizando por fatores emocionais de cada indivíduo.

É fundamental o conhecimento das comorbidades satélites para a identificação precoce e avaliação de risco, a fim de que intervenções possam ser efetivadas para minimizar danos e reduzir a mortalidade.

Entre as principais comorbidades, podemos citar (EDNA e CREMESP, [s.d.]): síndrome metabólica – grupo de fatores de risco cardiometabólico que incluem a obesidade abdominal e a hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença cardiovascular, doenças respiratórias, doenças do aparelho digestivo, doenças

psiquiátricas, neoplasias, osteoartrose e nefropatias (objeto desse estudo, a obesidade está relacionada com o surgimento de glomerulopatias, disfunção renal crônica e hipertensão renovascular, por mecanismos a serem discutidos ao longo da presente dissertação).

#### **1.4. Obesidade e sua interrelação com doença renal crônica**

A obesidade atua por diferentes caminhos e mecanismos para o desenvolvimento da DRC; seja de modo indireto por mediar o surgimento e agravamento do diabetes mellitus e da hipertensão arterial sistêmica (que são as 02 maiores causas de insuficiência renal crônica), seja de modo direto por cursar com alterações estruturais ou inflamatórias (WICKMAN e KRAMER, 2013), discutidas nos tópicos seguintes.

A EBSEH, enquanto partícipe na gestão de hospitais universitários, tem a missão de promover o cuidado dos portadores de doenças crônicas através de suas linhas de atenção à saúde, devendo promover medidas que visem à prevenção e redução do agravamento dessas patologias, portanto, a abordagem do binômio obesidade-doença renal crônica está amplamente relacionada com a sua atividade e torna imperiosa a busca por evidências que auxiliem na assistências à saúde. Nesse cenário, a elaboração de um guia de Recomendações para as linhas de cuidados tem uma aplicação bastante concreta, ressaltando a importância desse estudo.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1. Fatores de risco para o desenvolvimento e a evolução da DRC**

Os fatores de risco primordiais para que haja o desenvolvimento da DRC podem ser categorizados em dois grandes grupos: (a)relacionados a condições sócio-ambientais e (b)vinculados a alterações da homeostase orgânica.

Assim, no primeiro grupo, o nível educacional ganha destaque por possuir uma ascendência sobre os demais quando abordamos a ideia do cuidado geral com a saúde; ao passo que, no segundo grupo, a obesidade, o diabetes mellitus, a hipertensão arterial sistêmica e a síndrome metabólica dividem a responsabilidade na evolução para a insuficiência renal crônica (VINHAS et al, 2011).

## 2.2. Definição do IMC como índice diagnóstico da obesidade

O IMC é o cálculo mais usado para avaliação da adiposidade corporal, com difusão mundial e variação regional apenas em termos de parâmetros de limites máximo e mínimo quanto à determinação de magreza e obesidade.

É considerado um bom indicador, mas não totalmente correlacionado com a gordura corporal, pois não distingue massa gordurosa de massa magra, podendo ser menos preciso em indivíduos mais idosos, em decorrência da menor massa magra nessa idade (ABESO, 2016).

## 2.3. A influência da obesidade nos diferentes estágios da doença renal crônica

### 2.3.1 Glomerulopatia da obesidade:

Uma das apresentações possíveis para o comprometimento renal relacionado à obesidade é a glomerulopatia, sendo uma proteinúria discreta a primeira manifestação, a despeito da perda inicial de função.

Apresentada na literatura como a lesão histológica característica da glomerulopatia relacionada à obesidade, a glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) com glomerulomegalia pode vir associada ou não à uma fibrose intersticial ao exame microscópico, o que estaria correlacionado com uma leve perda de função renal (SHEN et al, 2010).

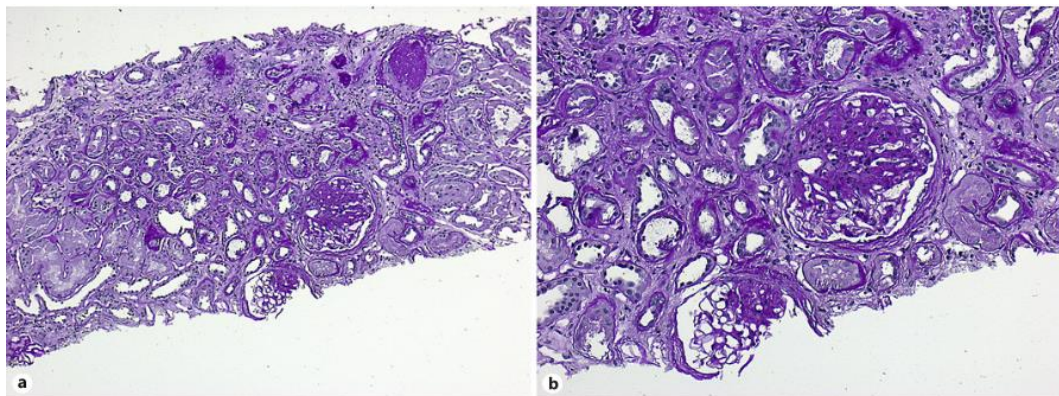


Figura 1 - (a) Glomeruloesclerose focal e segmentar proeminente; (b) Glomeruloesclerose segmentar e focal com severa fibrose tubulointerstitial (reproduzido de GBD, 2017)

De modo sumário, as evidências demonstram que essas alterações glomerulares acometeriam pacientes mais idosos, cursariam com uma baixa incidência de síndrome nefrótica, evolução mais indolente, consistente presença de



glomerulomegalia e uma fusão mais amena dos processos podocitários (KAMBHAM et al, 2001).

### **2.3.2 Doença Renal Crônica:**

A literatura apresenta uma metanálise que abordou a relação da obesidade com disfunção renal, considerando o ambiente metabólico do indivíduo (ZHANG et al, 2015), realizando uma revisão sistemática com dados de 11 estudos observacionais, incluindo estudos transversais e longitudinais, que totalizaram 181505 participantes (14787 originários de estudos transversais e 166718, de estudos longitudinais). A busca foi realizada em 03 bases de pesquisa e houve a exclusão de estudos retrospectivos. Encontraram um resultado que evidenciava um risco elevado para DRC, nos indivíduos com estado metabólico anormal, independentemente do seu IMC; ao passo que, nos participantes com estado metabólico normal, o risco para a DRC aumentava progressivamente com o incremento do IMC e os obesos possuíam um risco ainda mais elevado e considerável.

## **2.4. Fisiopatologia da lesão renal motivada pela obesidade**

### **2.4.1. Componente Vascular:**

Pesquisas em modelos animais demonstraram a influência da obesidade visceral (abdominal) no desenvolvimento da lesão renal mediada por injúria vascular.

Isso ocorreria devido à compressão física causada pela gordura abdominal sobre os rins, mais precisamente nas artérias renais e em pedículos vasculares, causando um estado de hipoperfusão. O mecanismo contrarregulatório acionado seria o estímulo ao sistema nervoso simpático e a maior secreção hormonal pelo sistema renina-angiotensina (RITZ e KOLEGANOVA, 2009).

Consequentemente, haveria maior retenção de sódio e água, vasodilatação preglomerular com hiperfiltração e hipertrofia dos glomérulos, culminando em uma esclerose glomerular e redução de massa renal.

### **2.4.2. Componente Inflamatório:**

Nessa abordagem da inflamação como participante na fisiopatologia entre obesidade e insuficiência renal crônica, cumpre citar que o tecido adiposo visceral,

caracterizado pela franca obesidade abdominal, é um fator ativador de citocinas inflamatórias, adipocinas, leptina e visfatina, sendo também rico em macrófagos ativados (ARNER, 2007).

O mecanismo de *downregulation* da adiponectina (ativado pela obesidade) contribui para lesões renais hemodinâmicas e estruturais que evoluem para a microinflamação e o estresse oxidativo (GBD, 2017).

#### 2.4.3. Componente Hormonal:

Além da ativação do sistema renina-angiotensina citado no tópico do componente vascular, há também o desenvolvimento de resistência à insulina com hiperinsulinemia associada causada pela obesidade.

Esse distúrbio dos níveis de insulina cursa com retenção de sódio, estresse oxidativo, aumento de pressão intraglomerular e hiperfiltração, resultando em injúria tubular com fibrose intersticial e glomeruloesclerose que são fatores contribuintes para a disfunção renal crônica (ZOCCALI, 2009).

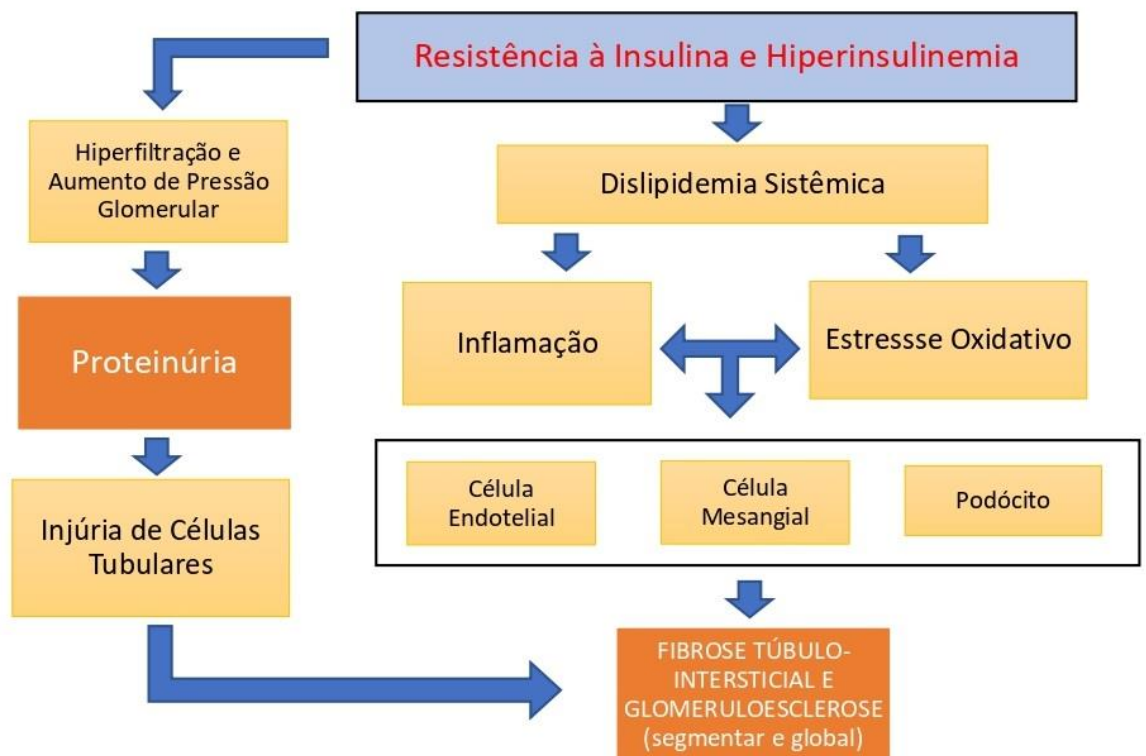


Figura 2 - Mecanismos da lesão renal pelo componente hormonal (adaptado de Zoccali, 2009)

## **2.5. Perspectivas de ação e prevenção da lesão renal relacionada à obesidade**

Ao buscarmos medidas de prevenção da lesão renal, o foco prioritário deve ser o controle do ganho ponderal, tanto pela estabilização do aumento de peso quanto pela efetiva perda de tecido adiposo.

Dentre as ações primárias de intervenção, incluímos a educação continuada voltada para o recondicionamento alimentar e o treinamento físico, assim como o manejo do estresse.

As ações de diagnóstico e rastreamento podem ser aplicadas através de um exame físico direcionado, incluindo as medições de peso e altura para o cálculo do IMC, além da dosagem laboratorial dos níveis de creatinina e fita reagente de urina para a busca por proteinúria.

Ao considerarmos os efeitos que o controle da obesidade possa provocar na função renal, deve-se valorizar não somente a prevenção da perda de função renal, mas também a possibilidade de se reduzir a velocidade de queda da filtração glomerular

## **2.6. Revisões sistemáticas com temas afins na literatura**

A revisão da literatura demonstra não existirem revisões sistemáticas ou metanálises com parâmetros semelhantes aos propostos pelo presente trabalho. Os principais pontos de divergência com outros estudos (GAROFALO et al., 2017) residem na limitação de bases pesquisadas, inclusão de estudos com outros delineamentos, desfechos combinados com o estado metabólico atual ou obesidade diagnosticada por outros meios como a relação cintura-quadril.

## **3. JUSTIFICATIVA**

A abordagem das epidemiologias da obesidade e da doença renal crônica nos tópicos anteriores trouxe a visão da importância do problema, considerando os vários aspectos tais como o número de pessoas acometidas ao ano, grau de incapacidade e morbidade, prevalência crescente de acordo com o envelhecimento populacional e o custo financeiro do tratamento.

A obesidade atuando como fator de risco principal na lesão renal ainda é um conceito contemporâneo e com publicações escassas na literatura, mas que tem

despertado preocupação nas sociedades das especialidades, haja vista ter sido o tema escolhido para a campanha do Dia Mundial do Rim em 2017: “Doença Renal e Obesidade – Estilo de vida saudável para rins saudáveis”; essa constatação incentiva o desenvolvimento de novos estudos sobre essa relação.

Em uma breve observação dos artigos disponíveis na literatura acerca do tema, observamos que existem trabalhos isolados e com diferentes desenhos (desde estudos observacionais transversais até as coortes) que investigaram o comportamento dessa associação, por vezes sob a interferência da síndrome metabólica; em asiáticos, europeus ou norte-americanos, mas uma compilação desses dados que inclua as publicações da América Latina e traga um conhecimento com maior nível de confiabilidade ainda não está acessível.

Outro tópico a se somar na justificativa do presente trabalho é o fato de que os mecanismos envolvidos na gênese das lesões renais relacionadas à obesidade ainda não estão bem esclarecidos, com hipóteses relacionadas às alterações hemodinâmicas, inflamatórias e metabólicas em seu contexto; portanto, quanto mais evidências surgirem para auxiliar esse entendimento, mais alternativas estarão disponíveis para o seu enfrentamento.

Em nosso país, o Sistema Único de Saúde custeia cerca de 84% do tratamento com a terapia renal substitutiva, direcionando uma parcela do financiamento da saúde para essa área, além do impacto financeiro não mensurado causado pela morbidade e incapacidade associada a essas patologias.

Uma consulta às diretrizes clínicas e linhas de cuidados do Ministério da Saúde para o portador de Doença Renal Crônica (BRASIL, 2014) e para o portador de Obesidade, permite observar que não há uma articulação entre elas, o que poderia gerar maior dispêndio de recursos humanos e financeiros para a sua concretização e ainda assim a eficácia de atividades isoladas seria alvo de contestação. Esse óbice também é um fator motivador adicional para buscarmos evidências acerca da abordagem conjunta para o binômio obesidade-rim.

O argumento vinculado ao produto dessa dissertação reside na abordagem do tema junto aos Hospitais Universitários. Esses Hospitais são componentes de grande importância para os elos do Sistema Único de Saúde, uma vez que integram a ponta com maior complexidade de um sistema hierarquizado e possuem interface direta com os Ministérios da Saúde e Ministério da Educação.

As terapias que envolvem o tratamento da insuficiência renal crônica e suas comorbidades são caracterizadas por sua complexidade, cumprindo citar o transplante renal, a diálise peritoneal e hemodiálise, além das cirurgias e internações em unidade de tratamento intensivo quando necessárias. Então, por relacionarmos a complexidade dos tratamentos da IRC com a característica dos Hospitais Universitários, compreendemos por que esse é um tema afim a essas unidades.

A Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, que atua na gestão de 50 Hospitais Universitários no país, possui em sua estrutura de governança a gerência de atenção à saúde com a **DIVISÃO DE GESTÃO DO CUIDADO**. Reside nessa divisão a responsabilidade pela implantação das linhas de cuidados nos Hospitais da rede (BRASIL, 2013) e o monitoramento dos núcleos de segurança do paciente.

Em busca das melhores evidências científicas, essa revisão sistemática com metanálise se propôs a avaliar a correlação da obesidade com a disfunção renal crônica para fins de elaborar como produto um **GUIA DE RECOMENDAÇÕES** que possa ser aplicado na linha de cuidado para os pacientes portadores de obesidade e doença renal crônica atendidos nos Hospitais Universitários da rede EBSEH.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral**

Investigar a obesidade, aferida pelo índice de massa corporal, como fator preditor para o desenvolvimento da insuficiência renal crônica na população adulta em geral.

### **4.2 Objetivos Específicos**

- Estratificar risco por grupos de faixa etária e índice de massa corporal com a evolução para insuficiência renal crônica;
- Elaborar um Guia de recomendações para as linhas de cuidados da obesidade e DRC nos hospitais universitários da rede EBSEH, com inclusão das conclusões e medidas de controle.

## **5. MÉTODO**

O presente estudo consiste na realização de uma revisão sistemática da literatura com metanálise dos dados encontrados, sendo o objeto a correlação entre obesidade como preditor e a insuficiência renal crônica como evento de desfecho e elaboração de um Guia de Recomendações.

### **5.1 Revisão Sistemática**

A Revisão Sistemática utiliza um processo abrangente de revisão da literatura, sintetizando o conjunto de evidências disponíveis, para obter uma visão geral sobre determinada questão de pesquisa (BRASIL, 2014).

Com a importância cada vez maior do advento da Medicina baseada em evidência, bem como a necessidade para respostas rápidas a questões clínicas iminentes, as Revisões Sistemáticas tem ganhado importância crescente no meio acadêmico.

As suas principais características são a definição de uma questão clínica objetiva, delimitação da população do estudo, exposição e desfecho de interesse, busca em diversas bases de dados, critérios bem definidos de inclusão e exclusão de estudos, avaliação metodológica da qualidade dos estudos selecionados e a sumarização dos resultados que, quando quantitativos, podem ser expressos por metanálises.

Quando discutimos os requisitos necessários para garantir a validade dos dados de uma revisão sistemática, a realização de análises de subgrupos ou de sensibilidade tem o poder de identificar ou isolar os fatores de confusão em potencial.

### **5.2 Metanálise**

A Metanálise pode ser definida como um processo de análise estatística que sumariza as medidas de associação de dois ou mais estudos independentes, gerando uma única medida de associação.

Considerando os vieses inerentes às análises dos estudos observacionais, sejam eles a heterogeneidade clínica ou estatística, o aumento do tamanho da amostra é uma meta almejada para a obtenção de medidas mais precisas da associação entre o fator de exposição e o desfecho.

### 5.3 Estudos Observacionais

Os estudos observacionais de coorte prospectiva ou retrospectiva são as ferramentas mais adequadas quando o objeto da pesquisa é avaliar a correlação se uma determinada exposição resultará em um desfecho de interesse clínico.

Ressalta-se ainda que os estudos de caso-controle também intencionam investigar a relação exposição-desfecho, utilizando uma metodologia distinta da condução das coortes e mais sujeitos a vieses que as coortes.

### 5.4 Critérios de Elegibilidade

#### 5.4.1 Tipos de estudos e período de publicação

Os critérios de elegibilidade para a inclusão nessa metanálise foram estudos observacionais de coorte prospectiva ou retrospectiva como delineamento de sua metodologia, sem limitações quanto à sua data de publicação.

#### 5.4.2 População-alvo incluída no estudo

Adultos portadores de obesidade como fator de exposição e com função renal normal ao início do período de seguimento do estudo, que evoluíram para um desfecho de doença renal crônica ao término da pesquisa.

Como fatores de exclusão: (1) Artigos que incluíram pacientes submetidos à terapia substitutiva renal (hemodiálise ou diálise peritoneal) prévia ao estudo, (2) Estudos que descreviam a ocorrência de tratamento de cirurgia bariátrica para a obesidade em paralelo aos protocolos dos estudo para a insuficiência renal crônica e; (3) Pacientes que receberam transplante, antes ou durante o período do estudo.

#### 5.4.3 Fator de exposição em estudo

A presente análise define como fator de exposição pesquisado a presença da obesidade confirmada pelo cálculo do índice de massa corporal conforme fórmula:

$$\text{IMC} = \text{peso} / \text{altura elevada ao quadrado}$$

IMC = Índice de massa corporal; Peso = Em quilogramas; Altura = Em metros (fração)

A classificação utilizada nesta metanálise está de acordo com o recomendado pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 1999), mas inclui uma subdivisão adicional no nível de IMC 35-39,9, em reconhecimento ao fato de que as opções de manejo da obesidade diferem em IMC acima de 35.

Houve ainda uma incorporação dos limites regionais de IMC estabelecidos para a população, em especial para os países asiáticos, presentes em várias publicações (BEI-FAN, 2002) e (MATSUZAWA e TOKUNAGA, 1990); e referendados também em relatório da WHO.

#### **5.4.4 Equações de filtração glomerular, estadiamento da DRC e desfecho alvo definidos para o presente estudo**

A taxa de filtração glomerular (TFG) é a medida da depuração de uma substância que é filtrada livremente pelos glomérulos e não sofre reabsorção ou secreção tubular, por isso é considerada a medida padrão da avaliação da função renal (NEUMA e BRITO, 2016).

Encontradas nos artigos as equações de Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) e a Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) para adultos.

A partir dessas fórmulas, é possível estabelecer um estadiamento da insuficiência renal conforme a filtração glomerular estimada (ROMÃO JUNIOR, 2004), permitindo prever comorbidades, atuar na prevenção e projetar o prognóstico esperado para o paciente.

Na realidade da região sul do Brasil, a literatura demonstra que a fórmula CKD-EPI apresenta ganhos de precisão na estimativa da filtração glomerular, quando comparada com a equação MDRD; principalmente reduzindo a superestimação da TFG promovida pelo MDRD nos intervalos mais baixos de função renal (VERONESE et al, 2014).

Os estágios de insuficiência renal crônica, com os seus respectivos ritmos de filtração, classificam-se conforme descritos em Tabela 2:



Tabela 2 - Estágios de insuficiência renal crônica conforme ritmo de filtração glomerular (mL/min/1,73m<sup>2</sup>) - Fonte: Romão Junior, 2004.

<b>Estágio</b>	<b>Filtração Glomerular (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	<b>Estágio de Insuficiência Renal Crônica</b>
<b>0</b>	> 90	Grupos de risco para DRC
<b>1</b>	> 90	Função renal normal
<b>2</b>	60 – 89	IRC leve
<b>3</b>	30 – 59	IRC moderada
<b>4</b>	15 – 29	IRC severa
<b>5</b>	< 15	IRC terminal ou dialítica

É considerado portador de DRC o indivíduo que, independentemente da causa, apresente uma TFG, estimada por qualquer dos métodos citados anteriormente, abaixo de 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>, o que caracterizaria um diagnóstico mínimo de estágio 03 da DRC (BRASIL, 2014).

O desfecho primário estudado nesta metanálise é o diagnóstico de insuficiência renal crônica, estabelecido pela estimativa da taxa de filtração glomerular abaixo de 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> ao final do estudo, enquanto o desfecho secundário é a presença de microalbuminúria com níveis acima de 300mg/24h e elevação da relação albumina/creatinina.

## 5.5 Cadastro no PROSPERO

A presente revisão foi registrada no PROSPERO sob o número PROSPERO 2018 CRD42018091865, estando o protocolo e metodologia acessível no link: [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.php?ID=CRD42018091865](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018091865)

## 5.6 Registro na Plataforma Brasil e submissão ao Comitê de Ética da instituição

O projeto foi registrado na Plataforma Brasil sob o número CAAE 81020017.2.0000.5327 com o título “Obesidade como fator preditor para doença renal crônica: Revisão Sistemática e Metanálise”.

Apreciado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e parecer de aprovação sob o número 2.455.676.

O projeto também foi cadastrado no sistema WebGPPG sob o número **170667**, resultando no parecer de aprovação pela Comissão Científica do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA.

### **5.7 Parametrização da busca adotada para o estudo**

Os termos foram, prioritariamente, representativos dos descritores de assunto da base de dados pesquisada conforme suas características e mecanismos de busca.

#### **5.7.1 Bases de dados e fontes pesquisadas para a revisão sistemática**

Realizou-se uma pesquisa nas 10 maiores bases de dados (PubMed Medline, Biblioteca Virtual em Saúde, LILACS, Web of Science, Google Academics, Scopus, The Cochrane Library, Ovid, Scielo e ProQuest) que continham estudos e artigos da área de saúde e ainda que contemplassem os requisitos em destaque no projeto dessa revisão.

Ressalta-se ainda que foram analisadas fontes de dados de meio físico, referências bibliográficas dos estudos científicos de referência para a pesquisa e ainda o banco de teses da Universidade de São Paulo.

#### **5.7.2 Termos de busca: DeCS e MESH**

Devido à imensa quantidade de estudos científicos publicados e às várias bases de pesquisa existentes, torna-se necessário a definição de termos que facilitem o encontro de artigos com os assuntos de interesse, bem como possibilitem a organização desse conhecimento.

Exemplos dessa terminologia única de indexação dos artigos são os DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e os MeSH (Medical Subject Headings) utilizados em bases como a BVS, LILACS e PubMed/Medline.

### **5.8 Gerenciador de referências**

Utilizado como gerenciador de referências o software Mendeley na versão Desktop 1.19.3 com o objetivo de armazenar as referências encontradas nas bases de dados, realizar o cruzamento das informações e promover a exclusão dos trabalhos em duplicata.

### **5.9 Revisão pareada dos artigos – triagem e avaliação de qualidade das evidências**

Seguindo os parâmetros de qualidade definidos para a elaboração de revisões sistemáticas e metanálises da escala AMSTAR (SHEA et al., 2007) , houve o pareamento da revisão dos artigos com a análise por 02 pesquisadores independentes nas seguintes fases:

- Revisão de título e resumo dos artigos encontrados nas bases de pesquisa com o objetivo de selecionar os estudos adequados aos parâmetros estabelecidos para a revisão;
- Leitura do artigo completo, dentre aqueles selecionados na fase anterior de revisão de título e resumo, para a confirmação de compatibilidade do desenho, metodologia e desfecho com o alvo desta revisão;
- Análise da qualidade dos estudos incluídos para a revisão sistemática e metanálise com a aplicação da escala Newcastle-Ottawa de qualidade metodológica.

Eventuais divergências de interpretação dos pesquisadores eram submetidas à discussão conjunta dos motivos para o alcance de um consenso.

### **5.10 Estratégias e recursos para a elaboração do Guia como produto**

Na estrutura do Guia de Recomendações, foram utilizados os mesmos critérios de inclusão e exclusão, parametrizados para a busca pelos artigos, como critérios de elegibilidade para a aplicação deste Guia. Para a definição dos exames que fariam parte da triagem laboratorial e de quais seriam as recomendações finais, recorreu-se às evidências encontradas nos artigos integrantes da revisão sistemática que traziam delimitações com elevado nível de afinidade entre si.

## **6. PRODUTOS DA DISSERTAÇÃO**

Como resultados deste projeto desenvolveram-se os seguintes produtos profissionais: (1) Artigo de pesquisa com revisão sistemática e metanálise acerca da obesidade como fator preditor para a doença renal crônica e (2) Guia de recomendações para as linhas de cuidados da obesidade e doença renal crônica.

## **6.1 Artigo de pesquisa com revisão sistemática e metanálise acerca da obesidade como fator preditor para a doença renal crônica**

### **6.1.1 Descrição**

O artigo é uma pesquisa com desenho de revisão sistemática e metanálise acerca da obesidade como fator preditor para a doença renal crônica, sendo realizada ampla revisão da literatura abrangendo 10 bases de dados em busca de evidências que avaliem essa associação e possibilitem a extração de dados para a metanálise.

### **6.1.2 Aplicabilidade do produto**

O estudo é aplicável para a difusão do conhecimento aos profissionais de saúde envolvidos no cuidado dos portadores de obesidade e insuficiência renal crônica, principalmente por trazer informações com nível de evidência elevado de um modo racional e sumarizado em suas conclusões.

### **6.1.3 Inserção social**

A produção científica tem a característica social de difusão do conhecimento e estímulo à propagação da pesquisa clínica.

Considerando o cerne do artigo na abordagem de patologias crônicas de amplo acometimento na população, cumpre função social mais abrangente com impacto na prevenção da morbidade e auxílio no manejo diagnóstico.

## **6.2 Guia de recomendações para as linhas de cuidados da obesidade e doença renal crônica**

### **6.2.1 Descrição**

O Guia de Recomendações foi desenvolvido para oferecer uma síntese com evidências (2A) disponíveis na literatura para o manejo dos portadores de obesidade na prevenção e redução do seu risco de desenvolver doença renal crônica. Objetivou ser de fácil consulta e adequado à utilização nos serviços de saúde.

### **6.2.2 Aplicabilidade do produto**

O Guia de Recomendações tem o objetivo de fornecer dados e ferramentas para auxiliar as linhas de cuidado dos portadores de obesidade e DRC atendidos nos Hospitais da rede EBSEH, pelo fortalecimento de suas ações.

Devido às características do atendimento de elevada complexidade existente nos Hospitais Universitários, todas as iniciativas que visam detectar e reduzir o impacto da doença renal crônica sobre o estado de saúde estarão adequadas à política de redução de internações hospitalares e necessidade de terapia substitutiva renal.

A aplicação deste Guia poderá ocorrer nas dependências dos Hospitais Universitários da rede EBSEH, tanto na área destinada aos atendimentos ambulatoriais como auxílio no manejo e verificação das medidas adicionais a serem adotadas para os portadores de obesidade e doença renal crônica; quanto na internação hospitalar, como fator de triagem complementar do risco do paciente, possibilitando o seu encaminhamento para serviços especializados e de referência após a alta hospitalar.

Outro ponto de extrema relevância em um contexto de hospital universitário é a formação técnica do médico residente e, desse modo, o Guia de Recomendações traz um fluxograma de atendimento e triagem dos pacientes de maior risco para DRC de um modo prático e com alto nível de evidência, facilitando o seu manejo e atendimento pelos médicos residentes da instituição.

### **6.2.3 Inserção social**

A elaboração do Guia contempla o objetivo de produzir um material com um significativo nível de evidência, contribuindo para o aperfeiçoamento da prática clínica, e que é capaz de auxiliar no cuidado de doenças crônicas com elevada prevalência na população e impacto nos custos do sistema único de saúde; ressaltando assim, a sua aplicabilidade e no contexto social.

Ressalta-se ainda que a abordagem na prevenção da doença renal crônica repercute diretamente na assistência à parcela da população mais vulnerável do ponto de vista social, pois é esse o estrato mais afetado pelas complicações da disfunção renal, principalmente quando há a necessidade de diálise.

Ao considerarmos o ganho que o Guia de Recomendações pode trazer para a formação e o ensino dos médicos residentes, o componente social ganha ainda mais destaque na avaliação geral de seu valor institucional.

## **7. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A utilização de estratégias de revisão sistemática e metanálise para o desenvolvimento de pesquisas clínicas é uma metodologia ainda pouco frequente, quando comparada com os ensaios clínicos ou estudos de coorte, mas prova ser de excelente efetividade ao proporcionar fortes evidências em suas conclusões.

Na avaliação pormenorizada dos achados, o aprendizado sobre a relação entre obesidade e insuficiência renal crônica trouxe à luz algumas evidências e práticas que são possíveis de replicação no cuidado diário ao paciente.

Dentre elas, podemos citar a validade de se utilizar o índice de massa corporal como um método de fácil manejo e aplicabilidade, bastante útil na triagem de risco da obesidade para a IRC.

Cumpramos relatar ainda que o impacto da obesidade no desenvolvimento da disfunção renal crônica apresenta risco elevado tanto nos pacientes com faixas etárias mais elevadas quanto naqueles mais jovens, esse fato direciona para a interpretação de que o tempo de exposição à obesidade não seria o fator mais determinante no curso para a DRC e abre possibilidades para a elaboração de novas orientações para as políticas de saúde.

Durante todo o período destinado à execução do projeto, houve a preocupação de se buscar um produto do estudo que fosse aplicável, de fácil manuseio, relacionado a um problema observado no cotidiano, com inovação na sua abordagem e ainda de utilidade para as linhas de cuidado da atenção à saúde na rede EBSERH (BRASIL, 2013).

O resultado obtido na Metanálise com a confirmação do risco de desenvolvimento da disfunção renal crônica pela obesidade trouxe evidências para a elaboração deste Guia, confirmando o respaldo na literatura para o problema em estudo. Por sua vez, a base para a estrutura do Guia foram os dados encontrados na revisão sistemática dos artigos, uma vez que, os critérios de inclusão na pesquisa constituíram a elegibilidade para a aplicação do Guia, os exames sugeridos para a

triagem de risco foram os constantes dos trabalhos científicos incluídos na revisão e as recomendações tiveram suas bases nas conclusões finais desses artigos.

No tocante à aplicabilidade, é possível enumerarmos o auxílio na triagem e encaminhamento dos casos de risco para o atendimento referenciado, a contribuição para a formação técnica do médico residente, a atenção ao manejo dos casos de doença renal crônica na alta complexidade dos Hospitais Universitários e a orientação às linhas de cuidado para portadores de obesidade e insuficiência renal crônica na rede EBSEH.

Por fim, entendemos que esse estudo cumpriu com os objetivos a que se propôs, pois realizou a investigação da relação entre obesidade e insuficiência renal crônica na população adulta com a busca pelas melhores evidências disponíveis na literatura; analisou os subgrupos por faixa etária na avaliação do risco para IRC e finalizou com a elaboração do Guia para as linhas de cuidado dessas patologias, constituindo uma ferramenta de auxílio para o manejo dos pacientes atendidos nos Hospitais Universitários da rede EBSEH.

## 8. REFERÊNCIAS

ABESO. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016. **ABESO 2016**, 4.ed .

ARNER P. Introduction: the inflammation orchestra in adipose tissue. **J Intern Med.**, 262:404-7, 2007.

BEI-FAN, Z. Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related diseases in Chinese adults : study on optimal cut-off points of body. **Asia Pacific journal of clinical nutrition**, v. 11, p. S685–S693, 2002.

BRASIL. **Ministério da Educação**. Estrutura organizacional dos hospitais sob gestão da EBSEH: Diretrizes técnicas. 2013.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Coordenação de Pesquisa Clínica. Plano de ação de Pesquisa Clínica no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 09 p.

\_\_\_\_\_. Diretrizes Clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica no Sistema Único de Saúde. **Ministério Da Saúde**, n. 1, p. 1–37, 2014.

CAO, X.; ZHOU, J.; YUAN, H.; WU, L.; CHEN, Z. Chronic kidney disease among overweight and obesity with and without metabolic syndrome in an urban Chinese cohort Epidemiology and Health Outcomes. **BMC Nephrology**, v. 16, n. 1, p. 85, jun. 2015.

CHANG, A.; HORN, L. VAN; JACOBS, D. R. J.; LIU, K.; MUNTNER, P.; NEWSOME, B.; SHOHAM, D. A.; DURAZO-ARVIZU, R.; BIBBINS-DOMINGO, K.; REIS, J.; KRAMER, H. Lifestyle-related factors, obesity, and incident microalbuminuria: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. **American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 62, n. 2, p. 267–275, ago. 2013.

CHANG, Y. *et al.* Metabolically healthy obesity and development of chronic kidney disease: A cohort study. **Annals of Internal Medicine**, v. 164, n. 5, p. 305–312, mar. 2016.

EDNA, M.; CREMESP, M. Doenças Desencadeadas ou Agravadas pela Obesidade. [s.d.].

GAROFALO, C.; BORRELLI, S.; MINUTOLO, R.; CHIODINI, P.; NICOLA, L. DE; CONTE, G. A systematic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population. **Kidney International**, v. 91, n. 5, p. 1224–1235, maio 2017.

GELBER, R. P.; KURTH, T.; KAUSZ, A. T.; MANSON, J. A. E.; BURING, J. E.; LEVEY, A. S.; GAZIANO, J. M. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 46, n. 5, p. 871–880, 2005.

GRUBBS, V.; LIN, F.; VITTINGHOFF, E.; SHLIPAK, M. G.; PERALTA, C. A.; BANSAL, N.; JACOBS, D. R.; SISCOVICK, D. S.; LEWIS, C. E.; BIBBINS-DOMINGO, K. Body mass index and early kidney function decline in young adults: a longitudinal analysis of the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. **American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 63, n. 4, p. 590–597, abr. 2014.

HASHIMOTO, Y. *et al.* Metabolically healthy obesity and risk of incident CKD. **Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, v. 10, n. 4, p. 578–583, abr. 2015.

HERRINGTON, W. G.; SMITH, M.; BANKHEAD, C.; MATSUSHITA, K.; STEVENS, S.; HOLT, T.; HOBBS, F. D. R.; CORESH, J.; WOODWARD, M. Body-mass index and risk of advanced chronic kidney disease: Prospective analyses from a primary care cohort of 1.4 million adults in England. **PloS one**, v. 12, n. 3, p. e0173515, 2017.

HSU, C.Y. *et al.* Body mass index and risk for end-stage renal disease. **Annals of internal medicine**, v. 144, n. 9, p. 700–702, maio 2006.

ISEKI, K.; IKEMIYA, Y.; KINJO, K.; INOUE, T.; ISEKI, C.; TAKISHITA, S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. **Kidney international**, v. 65, n. 5, p. 1870–1876, maio 2004.

JUNG, C. H.; LEE, M. J.; KANG, Y. M.; HWANG, J. Y.; KIM, E. H.; PARK, J.-Y.; KIM,



H.-K.; LEE, W. J. The risk of chronic kidney disease in a metabolically healthy obese population. **Kidney international**, v. 88, n. 4, p. 843–850, out. 2015.

JUNIOR, J. E. R. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 26, n. 1, p. 1–3, 2004.

KAMBHAM, NEERAJA; MARKOWITZ, GLEN S.; VALERI, A. M. . ET AL. Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. **Kidney international**, v. 59, p. 1498–1509, 2001.

KOMURA, H.; NOMURA, I.; KITAMURA, K.; KUWASAKO, K.; KATO, J. Gender difference in relationship between body mass index and development of chronic kidney disease. **BMC research notes**, v. 6, p. 463, nov. 2013.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data Data for Categorical of Observer Agreement The Measurement. v. 33, n. 1, p. 159–174, 2013.

LEW, Q.-L. J.; JAFAR, T. H.; TALAEI, M.; JIN, A.; CHOW, K. Y.; YUAN, J.-M.; KOH, W.-P. Increased body mass index is a risk factor for end-stage renal disease in the Chinese Singapore population. **Kidney international**, v. 92, n. 4, p. 979–987, out. 2017.

LIN, L.; PENG, K.; DU, R.; HUANG, X.; LU, J.; XU, Y.; XU, M.; CHEN, Y.; BI, Y.; WANG, W. Metabolically healthy obesity and incident chronic kidney disease: The role of systemic inflammation in a prospective study. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 25, n. 3, p. 634–641, mar. 2017.

MATSUZAWA, Y.; TOKUNAGA, K. Simple estimation of ideal body weight from body mass index with the lowest morbidity. v. 10, p. 159–164, 1990.

NAM, K. H. *et al.* Changes in obese metabolic phenotypes over time and risk of incident chronic kidney disease. **Diabetes Obes Metab**, 2018.

NEUMA, T.; BRITO, D. S. Taxa de filtração glomerular estimada em adultos : características e limitações das equações utilizadas Glomerular filtration rate estimated in adults : characteristics and limitations of. 2016.

NOMURA, I.; KATO, J.; KITAMURA, K. Association between body mass index and chronic kidney disease: A population-based, cross-sectional study of a Japanese community. **Vascular Health and Risk Management**, v. 5, p. 315–320, 2009.

OLIVO, R. E. *et al.* Obesity and synergistic risk factors for chronic kidney disease in African American adults: the Jackson Heart Study. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 33, n. 6, p. 992–1001, jun. 2018.

OTHMAN, M.; KAWAR, B.; NAHAS, A. M. EL. Influence of obesity on progression of non-diabetic chronic kidney disease: a retrospective cohort study. **Nephron Clinical Practice**, v. 113, n. 1, p. c16–c23, 2009.

PEREIRA, MAURÍCIO G; GALVÃO, T. F. Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas. v. 23, n. 4, p. 775–778, 2014.

REYNOLDS, K.; GU, D.; MUNTNER, P.; CHEN, J.; WU, X.; YAU, C. L.; DUAN, X.; CHEN, C.-S.; HAMM, L. L.; HE, J. Body mass index and risk of ESRD in China. **American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney**

**Foundation**, v. 50, n. 5, p. 754–764, nov. 2007.

RITZ, E.; KOLEGANOVA, N. Obesity and Chronic Kidney Disease. **Seminars in Nephrology**, v. 29, n. 5, p. 504–511, set. 2009.

SHEA, B. J.; GRIMSHAW, J. M.; WELLS, G. A.; BOERS, M.; ANDERSSON, N.; HAMEL, C.; PORTER, A. C.; TUGWELL, P.; MOHER, D.; BOUTER, L. M. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **BMC Medical Research Methodology**, v. 7, n. 1, p. 10, 2007.

SHEN, W.; CHEN, H.; CHEN, H.; XU, F.; LI, L.; LIU, Z. Obesity-Related Glomerulopathy: Body Mass Index and Proteinuria. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 05, p. 1401–1409, 2010.

SONG, Y. M.; SUNG, J.; LEE, K. Longitudinal relationships of metabolic syndrome and obesity with kidney function: Healthy Twin Study. **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 19, n. 5, p. 887–894, 2015.

STENGEL, B.; TARVER-CARR, M. E.; POWE, N. R.; EBERHARDT, M. S.; BRANCATI, F. L. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. **Epidemiology**, p. 479–487, 2003.

TOKASHIKI, K.; TOZAWA, M.; ISEKI, C.; KOHAGURA, K.; KINJO, K.; TAKISHITA, S.; ISEKI, K. Decreased body mass index as an independent risk factor for developing chronic kidney disease. **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 13, n. 1, p. 55–60, 2009.

TSUJIMOTO, T.; SAIRENCHI, T.; ISO, H.; IRIE, F.; YAMAGISHI, K.; WATANABE, H.; TANAKA, K.; MUTO, T.; OTA, H. The dose-response relationship between body mass index and the risk of incident stage  $\geq 3$  chronic kidney disease in a general Japanese population: the Ibaraki prefectural health study (IPHS). **J Epidemiol**, v. 24, n. 6, p. 444–451, 2014.

VERONESE, F. V.; GOMES, E. C.; CHANAN, J.; CARRARO, M. A.; CAMARGO, E. G.; SOARES, A. A.; THOMÉ, F. S.; SILVEIRO, S. P. Performance of CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate as compared to MDRD equation in South Brazilian individuals in each stage of renal function. **Clinical chemistry and laboratory medicine**, v. 52, n. 12, p. 1747–1754, 2014.

VINHAS, J.; GARDETE-CORREIA, L.; BOAVIDA, J. M.; RAPOSO, J. F.; MESQUITA, A.; FONA, M. C.; CARVALHO, R.; MASSANO-CARDOSO, S. Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors, and risk of end-stage renal disease: data from the PREVADIAB study. **Nephron. Clinical practice**, v. 119, n. 1, p. c35-40, 2011.

VIVANTE, A.; GOLAN, E.; TZUR, D.; LEIBA, A.; TIROSH, A.; SKORECKI, K.; CALDERON-MARGALIT, R. Body mass index in 1.2 million adolescents and risk for end-stage renal disease. **Archives of internal medicine**, v. 172, n. 21, p. 1644–1650, nov. 2012.

WELLS, G.A.; SHEA, B.; O'CONNELL, D.; PETERSON, J.; WELCH, V.; LOSOS, M. Newcastle-Ottawa quality assessment scale. **Ottawa Hospital Research Institute**, n. 3, p. 2–4, 2014.

WICKMAN, C.; KRAMER, H. Obesity and kidney disease: potential mechanisms.

**Seminars in nephrology**, v. 33, n. 1, p. 14–22, jan. 2013.

ZHANG, J.; JIANG, H.; CHEN, J. Combined effect of body mass index and metabolic status on the risk of prevalent and incident chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **Oncotarget**, v. 8, n. 22, p. 35619–35629, maio 2015.

ZOCCALI, C. Overweight, obesity and metabolic alterations in chronic kidney disease. **Prilozi**, v. 30, n. 2, p. 17–31, dez. 2009.

## **APÊNDICES**

### **ARTIGO**

**“OBESIDADE COMO FATOR PREDITOR PARA DOENÇA RENAL CRÔNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE”**

O texto completo deste artigo, que no documento original ocupava o intervalo de páginas compreendido entre as páginas 36 – 69, foi suprimido por tratar-se de manuscrito em preparação para a publicação em periódico científico.











































































# **GUIA DE RECOMENDAÇÕES PARA AS LINHAS DE CUIDADOS DA OBESIDADE E DOENÇA RENAL CRÔNICA**

## **1. Apresentação**

Este Guia de Recomendações é um produto do Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e foi elaborado com base em um estudo de revisão sistemática com metanálise dos dados acerca do risco que a obesidade traz para a ocorrência da doença renal crônica (PINTO, 2019). Toda a estruturação do fluxo para a sua utilização, bem como as recomendações dele decorrentes, são fruto dos resultados encontrados na pesquisa-fonte realizada.

A utilização deste Guia de Recomendações poderá ocorrer nas dependências dos Hospitais Universitários da rede EBSEH, tanto na área destinada aos atendimentos ambulatoriais quanto na internação hospitalar, sendo um método de triagem complementar de risco do paciente, possibilitando o seu encaminhamento para serviços especializados e de referência após a alta hospitalar.

## **2. Objetivos**

O Guia de Recomendações tem os objetivos de difundir o conhecimento e ser uma ferramenta para auxiliar as linhas de cuidado dos portadores de obesidade e doença renal crônica atendidos nos Hospitais da rede EBSEH (BRASIL, 2013).

## **3. Estruturação dos dados**

### **3.1 Identificação e avaliação clínica**

A fim de se estabelecer o passo inicial da avaliação de risco do paciente em questão, objetivando a adequação e individualização das recomendações, faz-se necessário coletar algumas informações relacionadas à identificação, antecedentes pessoais patológicos e hábitos de vida, bem como realizar ou consultar uma avaliação clínica do mesmo que contenha dados de pressão arterial, peso e altura para o cálculo do IMC (ABESO, 2016):

Tabela - 1 - Identificação do Guia de Recomendações

Nome completo	Disfunção renal prévia ou conhecida
Gênero	Tabagismo (sim ou não)
Data de nascimento	Etilismo (sim ou não)
Presença de comorbidades crônicas (descrever)	

Tabela - 2 - Avaliação clínica do Guia de Recomendações

Pressão arterial (mmHg)	Altura (em metros)
Peso (em Kg)	IMC calculado

### 3.2 Elegibilidade

Com o intuito de definir a elegibilidade do paciente para receber as recomendações, é mandatório que o examinador utilize os dados coletados nos itens anteriores referentes à IDENTIFICAÇÃO E AVALIAÇÃO CLÍNICA para proceder à resposta das seguintes questões:

- O paciente é adulto com idade acima de 18 anos?
- Possui alguma comorbidade crônica (ex. hipertensão arterial ou diabetes mellitus)?
- Apresenta ou conhece ter disfunção renal de base (em especial com filtração glomerular estimada abaixo de 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>)?
- Submeteu-se a transplante renal anteriormente?
- É portador de obesidade diagnosticada pelo IMC calculado acima de 30?

Assim, são considerados elegíveis para a etapa de triagem do risco e exames complementares, os pacientes adultos, sem comorbidades crônicas diagnosticadas (em especial HAS e DM), sem histórico pessoal de perda de função ou transplante renal e com obesidade confirmada por níveis acima de 30 através do cálculo do índice de massa corporal.

### 3.3 Triagem laboratorial

Após satisfeita a etapa de elegibilidade, recomenda-se a solicitação e coleta dos exames parcial de urina (possível com fita reagente ou técnica de urinálise a

depende da disponibilidade no laboratório) e creatinina sérica como meio auxiliar na determinação da filtração glomerular estimada, cuja fórmula mais adequada para o cálculo seria a CKD-EPI em comparação à MDRD (VERONESE et al, 2014).

Tabela - 3 - Avaliação complementar do Guia de Recomendações

Fita reagente de urina	Estimativa da filtração glomerular
Creatinina sérica	

### 3.4 Recomendações

Os pacientes submetidos ao complemento da avaliação através dos exames citados anteriormente, devem ser individualizados em 02 grupos, a saber:

- a) Portadores de função renal estimada acima de 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> e sem albuminúria observada em fita reagente de urina:
  - Orientações para a perda ponderal como forma de redução de **RISCO** para a doença renal crônica, preferentemente com o acompanhamento de equipe multiprofissional, pois as evidências demonstram que a perda ponderal é capaz de reduzir o risco para a doença renal crônica nos obesos (CHANG, 2016; GAROFALO, 2017);
  - Acompanhamento ambulatorial de modo eletivo a fim do seguimento do risco para IRC.
- b) Portadores de função renal estimada abaixo de 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> e/ou a presença de albuminúria em fita reagente de urina:
  - Recomenda-se proceder a uma avaliação especializada prioritária na Nefrologia, pois há sinais de disfunção renal em **EVOLUÇÃO**, mesmo que de modo incipiente;
  - Recomenda-se a perda ponderal como forma de redução de risco, pois as evidências demonstram que o controle do peso é capaz de reduzir a velocidade de declínio de função renal nos pacientes obesos (GRUBBS et al., 2014);
  - Acompanhamento ambulatorial regular na nefrologia com a realização dos demais exames de diagnóstico e para o seguimento e evolução da IRC.



#### 4. Fluxograma de processos

Apresentando um modo ilustrativo acerca da proposta do Guia de Recomendações, as etapas são conforme a Figura 1.

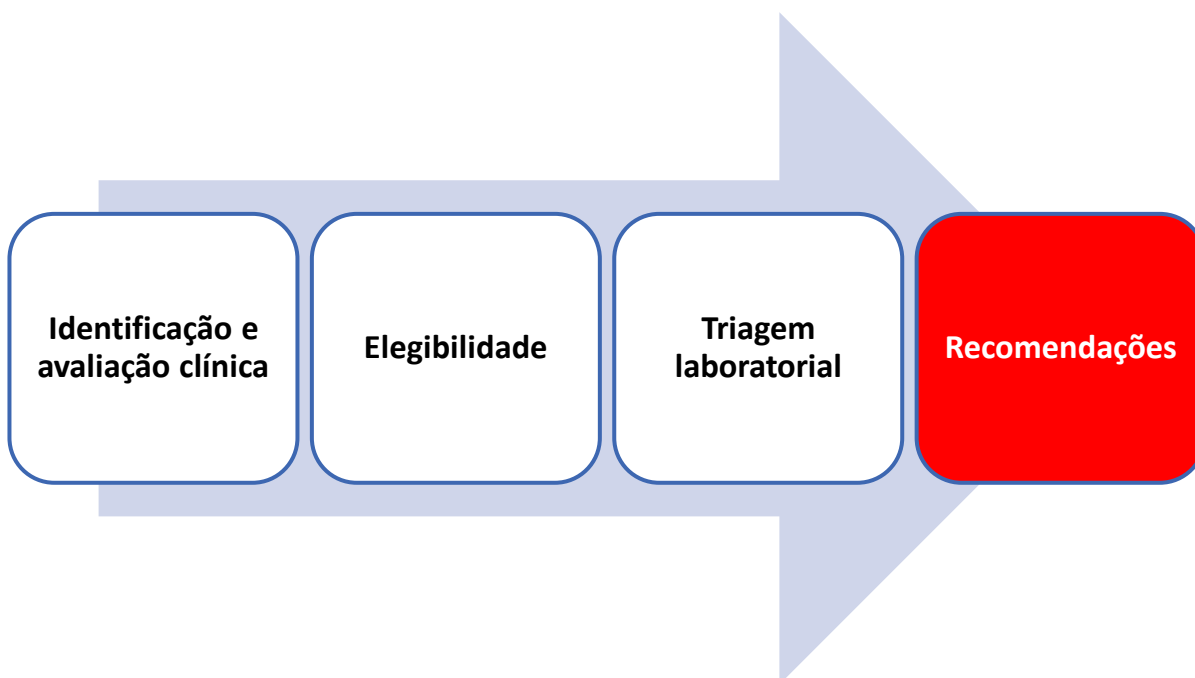


Figura - 1 - Fluxograma de etapas do Guia de Recomendações

A identificação e avaliação clínica são compostas por nome, gênero, data nascimento, comorbidades crônicas, IRC prévia, tabagismo e etilismo, além da verificação da pressão arterial, medição do peso e altura com cálculo do IMC.

Após essa etapa, segue a análise da elegibilidade conforme Figura 2.

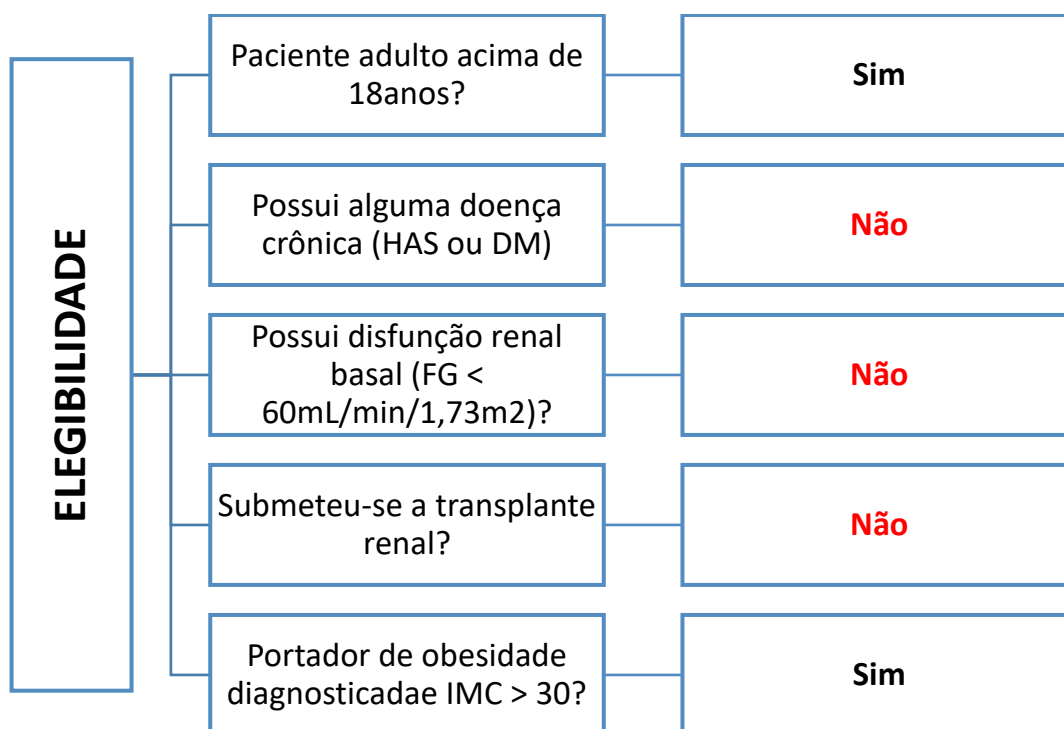


Figura - 2 - Avaliação da elegibilidade do Guia de Recomendações

Na etapa de avaliação da elegibilidade, qualquer das respostas que esteja em desacordo com o preconizado no fluxograma faz com que o paciente não seja elegível para prosseguir para as etapas seguintes.

Atendendo aos critérios estabelecidos na fase de elegibilidade, os pacientes deverão seguir para a fase de Triagem laboratorial (Figura 3) e, posteriormente, concluir a avaliação com as recomendações, conforme Tabela 4.

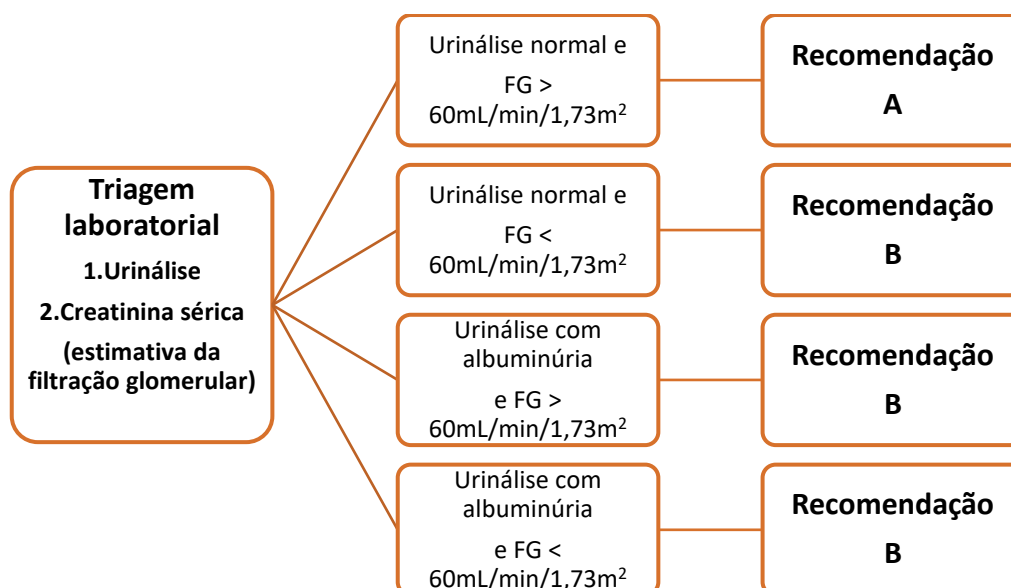


Figura - 3 - Avaliação complementar do Guia de Recomendações

Tabela - 4 - Recomendações para os portadores de obesidade com relação à DRC.

<b>Recomendação A</b>	<b>Recomendação B</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orientar perda ponderal para a redução do RISCO de desenvolver DRC (CHANG, 2016; GAROFALO, 2017);</li> <li>• Acompanhamento ambulatorial de modo ELETIVO na nefrologia para seguimento do risco para DRC.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orientar perda ponderal para reduzir velocidade de DECLÍNIO da função renal (Grubbs <i>et al.</i>, 2014);</li> <li>• Acompanhamento ambulatorial de modo PRIORITÁRIO na nefrologia para realizar demais exames diagnósticos e seguir a evolução da DRC.</li> </ul>

## 5. Referências

ABESO. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016. **ABESO 2016**, 4.ed .

BRASIL. **Ministério da Educação**. Estrutura organizacional dos hospitais sob gestão da EBSEH: Diretrizes técnicas. 2013.

CHANG, Y. *et al.* Metabolically healthy obesity and development of chronic kidney disease: A cohort study. **Annals of Internal Medicine**, v. 164, n. 5, p. 305–312, mar. 2016.

GAROFALO, C.; BORRELLI, S.; MINUTOLO, R.; CHIODINI, P.; NICOLA, L. DE; CONTE, G. A systematic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population. **Kidney International**, v. 91, n. 5, p. 1224–1235, maio 2017.

GRUBBS, V. et al. Body mass index and early kidney function decline in young adults: a longitudinal analysis of the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. **American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 63, n. 4, p. 590–597, abr. 2014.

PINTO, K. R. D. Obesidade como fator preditor para doença renal crônica: Revisão sistemática e metanálise [dissertação]. Porto Alegre, Programa de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica; 2019.

VERONESE, F. V. et al. Performance of CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate as compared to MDRD equation in South Brazilian individuals in each stage of renal function. **Clinical chemistry and laboratory medicine**, v. 52, n. 12, p. 1747–1754, 2014.